



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),
DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS NO CENTRO VETERINÁRIO
CÃOPAGNONE – BERTIOGA/SP, BRASIL
EFEITOS DA *Cannabis sativa* NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE
ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO**

MARIA GABRIELA DE SOUZA PEDROSA

RECIFE,

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),
DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS NO CENTRO VETERINÁRIO
CÃOPAGNONE – BERTIOGA/SP, BRASIL
EFEITOS DA *Cannabis sativa* NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE
ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO**

**Relatório de Estágio Supervisionado
Obrigatório realizado como exigência
parcial para a obtenção do grau de
Bacharela em Medicina Veterinária,
sob orientação do Prof. Dr. Valdemiro
Amaro da Silva Junior.**

MARIA GABRIELA DE SOUZA PEDROSA

RECIFE, 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P372r

Pedrosa, Maria Gabriela de Souza

RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO), EFEITOS DA Cannabis sativa NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE ONCOLÓGICO: Relato de caso / Maria Gabriela de Souza Pedrosa. - 2021. 43 f. : il.

Orientador: Valdemiro Amaro da Silva Junior.

Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, , Recife, 2022.

1. carcinoma. 2. metástase. 3. thc. 4. oncologia. 5. canabinóides. I. Junior, Valdemiro Amaro da Silva, orient. II. Título

CDD



**RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),
DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS NO CENTRO VETERINÁRIO
CÃOPAGNONE – BERTIOGA/SP, BRASIL
EFEITOS DA *Cannabis sativa* NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE
ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO**

Relatório elaborado por
MARIA GABRIELA DE SOUZA PEDROSA

Aprovado em __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Valdemiro Amaro da Silva Junior (orientador)
Professor Dr. – UFRPE

Antonio José Alves (membro)
Professor Dr. – UFPE

José dos Passos de Queiroz Júnior (membro)
Med. Vet. Me. – UFRPE

Márcia de Figueiredo Pereira (suplente)
Professora Dra. - UFRPE

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Fátima, pessoa que eu mais admiro.
Mulher forte, de coração imenso, nunca mediu esforços para me encaminhar a um futuro
próspero e sempre acreditou na minha capacidade em quaisquer áreas da vida.
Obrigada por tudo, mãe.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar primeiramente minha gratidão e reconhecimento próprio por ter chegado ao fim desta etapa. Etapa longa, árdua e desafiadora. Obrigada, Gabriela! Obrigada por apesar de todos os percalços ao longo desses 6 anos, ter chegado até aqui. Quantas cicatrizes e aprendizados. Você enfim conseguiu e tem feito um ótimo trabalho, acredite.

Sabendo que mesmo sendo principal executora, jamais teria conseguido sem o apoio, implícito ou explícito, de muitos outros que cruzaram meu caminho ou que optaram por permanecer nele. **Fátima**, minha mãe, a senhora me deixa sem palavras quando o assunto é admiração e gratidão. Agradeço então simplesmente a oportunidade de vir a este mundo como sua filha e no percurso te ter como amiga além de mãe, obrigada todos os dias. **Carol**, minha irmã, obrigada pelo suporte emocional e por compartilhar as angústias e vitórias acadêmicas também, estarei SEMPRE aqui pra você. **Pedrosa**, meu pai, obrigada pelo incentivo à veterinária desde o primeiro momento que me ouviu dizer “quero ser médica de bichinhos”.

Minha vó, **Zeza**, honro a ancestralidade e força que a senhora representa, obrigada pelas lembranças mais doces e engraçadas da minha infância. Agradeço também aos primos, tios e tias, em especial **Tia Conceição** (*in memoriam*) que sempre será um exemplo de alegria e coragem para nossa família. Obrigada por tudo, sentimos sua falta mas a senhora sempre estará viva em nossos corações. **Tio Vilmar**, por apoiar, ajudar e tornar possíveis as missões e logísticas complicadas da rotina em casa.

Ao meu companheiro, amigo e principal incentivador, **Eduardo**. Amor, obrigada por nunca, em um segundo sequer, duvidar da minha capacidade e por insistir em me mostrar isso quando eu não conseguia ver. Ter você pertinho nessa reta final foi essencial, você me inspira e impulsiona, que bela dupla!

Aos anjos de outras espécies, entre gatos, cães, cavalos, coelhos e ratos, muitos que já se foram e outros que ainda estão por aqui. Maria Flor, Kyra, Teka, Pequena, Lucky, Sansa e tantos mais... é por eles também. Carrego cada um no meu coração para sempre.

À **Aline e Dani**, que entraram no curso comigo e de cara viraram minhas amigas! Aline, com sua calma em 90% do tempo e seus rompantes explosivos maravilhosos também, só consigo agradecer e sorrir quando lembro de cada momento com a madrinha de Maria Flor. Dani, nunca vi uma pessoa tão diferente ser ao mesmo tão parecida comigo que no 2º período me acolheu na sua casa, foram dois anos juntinhas, se apoiando, rindo (muito) e amadurecendo juntas. Obrigada, amigas!

Aos amigos leais, **Pedro, Pri e Aragão**, que me fazem tão bem, torcem por mim e muitas vezes fizeram parte dos momentos de extravasamento, quantas histórias colecionamos!

Às minhas fiéis escudeiras: **Camila**, obrigada por sempre estar disposta a me levantar e me acolher quando preciso. Obrigada por estar aqui até hoje, amiga. **Mariana**, que mesmo com tantas diferenças pôde acreditar na nossa amizade e cultivá-la. Estamos juntas! **Marina**, obrigada pelo encontro de almas nesta existência, por comemorar comigo cada conquista, te levo pra vida. **Dharma**, por todos os momentos únicos, nossa amizade sempre esteve destinada a acontecer e nos engrandecer em tantos aspectos.

Aos amigos mais improváveis que tive o prazer de ganhar por causa do intercâmbio e todos do **grupo DDA** que formaram uma família e porto seguro pra mim. Obrigada por fazer parte dessa fase, eu não poderia ter estado em melhores companhias. Por falar em melhores companhias... **Jonathan** (Jobson), que presente você é! Estudamos juntos pré-intercâmbio, fizemos aulas de francês juntos, moramos um do lado do outro ainda em Recife, fomos pra mesma faculdade na França, depois moramos juntos duas vezes durante o intercâmbio. Rimos, choramos, dançamos e cozinhamos juntos, que sorte a minha poder descobrir teu grande coração e aprender tanto contigo até hoje. Obrigada, meu amigo. Obrigada por acreditar no meu potencial e me socorrer sempre que possível, este trabalho tem um tanto seu também.

Babi Pinheiro, obrigada por não só segurar a minha mão mas também por me puxar quando precisei, por ajudar a focar no que importa, por ser tão atenciosa e inspiradora. Você é uma profissional extraordinária e eu sou muito grata pelos nossos caminhos terem se cruzado tantos anos atrás.

Ao meu orientador, **Professor Valdemiro**, por topar entrar nessa comigo sem nem pestanejar! Obrigada pelo apoio, por confiar em mim e por fazer parte de uma causa incrível como essa.

À equipe Cãopagnone por me acolher e deixar extremamente à vontade, em especial minha supervisora de ESO, **Dra. Caroline Campagnone**, a quem sou extremamente grata pelas experiências compartilhadas, pela confiança, receptividade e ajuda! Obrigada, chefe, por ter plantado o conhecimento e inspiração por aqui também. **Jussara e Rogério** pelo suporte, aprendizado e confiança. **Dra. Ana Paula e Dra. Bianca**, sempre solícitas, fizeram da minha estadia a mais tranquila e amigável possível, obrigada por tudo!

A todos os colegas de curso, professores, coordenadores, auxiliares e técnicos da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) que contribuíram enormemente na minha graduação até a etapa final, minha gratidão.

*“Cada pessoa vem a este mundo com um destino específico
- ela tem algo a cumprir, alguma mensagem tem que ser entregue,
algum trabalho tem de ser concluído. Você não está aqui por acidente -
você está aqui de forma significativa. Há um propósito por trás de você.
O todo tem a intenção de fazer algo através de você”*

Osho

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Centro Veterinário Cãopagnone.....	16
FIGURA 2	Consultório de cães, Centro Veterinário Cãopagnone.....	16
FIGURA 3	Laboratório de exames, Centro Veterinário Cãopagnone.....	16
FIGURA 4	Número de animais atendidos em consulta no CVC de 30/08/2021 a 16/11/2021.....	17
FIGURA 5	Faixa etária dos pacientes atendidos no CVC de 30/08/2021 a 16/11/2021.....	17
FIGURA 6	Grupos de afecções tratadas integrando o uso de <i>Cannabis</i> medicinal no CVC de 30/08/2021 a 16/11/2021.....	19
FIGURA 7	Capa da Farmacopéia Chinesa de Plantas Medicinais de Pen Ts'ao Kang Mu 3ª edição, 1936.....	23
FIGURA 8	Doenças em que a <i>Cannabis spp.</i> pode ser usada como medicamento segundo o Manual Merck 1899.....	24
FIGURA 9	Sistema de neurotransmissão retrógrada dos endocanabinóides.....	25
FIGURA 10	Histórico clínico de cão atendido no CVC.....	27
FIGURA 11	Canino atendido no CVC em estado letárgico intenso.....	28
FIGURA 12	Canino atendido no CVC apresentando neoformações em abdomen.....	28
FIGURA 13	Canino atendido no CVC aceitando alimento.....	29
FIGURA 14	Lesão ulcerativa em abdômen de paciente canino do Centro Veterinário Cãopagnone.....	30
FIGURA 15	Rick Simpson Oil (RSO) em seringa.....	30

FIGURA 16	Aplicação de RSO em lesão ulcerativa em abdômen de paciente canino do Centro Veterinário Cãopagnone.....	31
FIGURA 17	Lesão ulcerativa em estágio avançado de cicatrização em abdômen de paciente canino do Centro Veterinário Cãopagnone após 4 dias de aplicação tópica de RSO.....	31
FIGURA 18	Paciente canino (direita) atendido no Centro Veterinário Cãopagnone em interação com outro cão.....	32
FIGURA 19	Localização dos receptores canabinóides no cão.....	38

LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

QUADRO 1	Adaptações e associações do protocolo terapêutico com óleo de <i>Cannabis</i> , efeitos positivos, reações adversas e sinais clínicos persistentes durante o período de acompanhamento.....	34
QUADRO 2	Principais alterações hematológicas e bioquímicas durante o período de acompanhamento.....	35
QUADRO 3	Classificação TNM para tumores vesicais caninos.....	37
GRÁFICO 1	Efeito em “U” invertido da administração de THC.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ESO – Estágio Supervisionado Obrigatório;
UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco
CVC - Centro Veterinário Cãopagnone
CCT - Carcinoma de Células Transicionais
CB1 - receptor canabinóide 1
CB2 - receptor canabinóide 2
AEA - anandamida
2AG - 2-araquidonilglicerol
THC - Δ^9 -tetrahydrocannabinol
CBD - canabidiol
SEC - Sistema Endonabinóide
GPR55 - receptor acoplado à proteína G 55
GPR18 - receptor acoplado à proteína G 18
GPR119 - receptor acoplado à proteína G 119
TRPA1 - receptor de potencial transitório subfamília A, membro 1
TRPV1 - receptor de potencial transitório vanilóide subfamília V, membro 1
5-HT - 5-hidroxitriptamina
SP - São Paulo
MRB-CFI-1 - modificador de resposta biológica – complexo fosfato inorgânico 1
L1 - vértebra lombar 1
BID - Bis in Die ou duas vezes ao dia
SID - Semel in Die ou uma vez ao dia
TID - Ter in Die ou três vezes ao dia
PEA - palmitoiletanolamida
QID - Quater in Die ou quatro vezes ao dia
TNM - tamanho; linfonodos; metástases
SNC - sistema nervoso central
SNP - sistema nervoso periférico

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO.....	15
1.1	Introdução.....	15
1.2	Descrição do local de estágio.....	15
1.3	Descrição das atividades de estágio	17
1.3.1	Discussão das atividades de estágio.....	18
2	CAPÍTULO II - EFEITOS DA <i>Cannabis sativa</i> NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO.....	20
2.1	Introdução.....	22
2.2	Fundamentação teórica.....	22
2.3	Descrição do caso.....	26
2.4	Discussão.....	35
2.5	Conclusão.....	40
	REFERÊNCIAS	

RESUMO

O Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) faz parte da grade curricular do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco e é realizado no 11º semestre, último período da graduação. No ESO o graduando tem a oportunidade de vivenciar a prática na área de sua escolha somando novos conhecimentos e de se aproximar da realidade profissional do médico veterinário atuante. Este trabalho teve como objetivo descrever as atividades desenvolvidas durante as 420 horas de carga horária do ESO que foi realizado de 30/08/2021 à 16/11/2021 sob orientação do Prof. Dr. Valdemiro Amaro da Silva Junior. O estágio foi realizado na área de clínica médica aplicada ao uso de *Cannabis* medicinal no Centro Veterinário Cãopagnone (CVC) localizado na cidade de Bertioga, estado de São Paulo, e foi supervisionado pela médica veterinária e diretora clínica, Caroline Campagnone. Durante o estágio foi possível testemunhar a busca de tutores pela melhora da qualidade de vida de seus animais e tratamentos alternativos para diversas patologias. A *Cannabis*, na maioria das vezes, vem a ser uma opção com resultados satisfatórios podendo ser associada a diferentes terapias. Foram atendidos 25 novos pacientes entre cães e gatos e a maioria incluiu ao seu tratamento o óleo Full Spectrum de *Cannabis sativa*, sendo acompanhados para monitoração do caso. Dentre estes pacientes, os oncológicos obtiveram uma boa resposta na disposição, apetite, analgesia e retardamento na velocidade de agravamento de quadros metastáticos, mudando por vezes o prognóstico estabelecido. Por este motivo, optou-se por relatar o caso de um paciente canino portador de carcinoma de células transicionais na bexiga com metástase hepática e implantação abdominal cujo tratamento inclui a utilização do óleo Full Spectrum de *Cannabis sativa*. A redação deste relatório possibilitou descrever as atividades realizadas no estágio, bem como ampliar os conhecimentos sobre o uso da *Cannabis* medicinal e difundir informações baseadas em estudos científicos e prática clínica.

Palavras-chave: *Cannabis*; oncologia; veterinária.

ABSTRACT

The Mandatory Supervised Internship is part of the program of the Veterinary Medicine course at the Federal Rural University of Pernambuco and is held in the 11th semester, the last graduation period. At ESO, undergraduates have the opportunity to experience the practice in the area of their choice, adding new knowledge and getting closer to the professional reality of the working veterinarian. This study aimed to describe the activities developed during the 420 hours of ESO workload that was carried out from 08/30/2021 to 11/16/2021 under the guidance of Prof. Dr. Valdemiro Amaro da Silva Junior. The internship was carried out in the area of clinical medicine applied to the use of medicinal *Cannabis* at the Centro Veterinário Cãopagnone (CVC) located in the city of Bertioga, state of São Paulo, and was supervised by the veterinary doctor and clinical director, Caroline Campagnone. During the internship, it was possible to witness the search for tutors to improve the quality of life of their animals and alternative treatments for various pathologies. *Cannabis sativa*, in most cases, is an option with satisfactory results and can be associated with different therapies. Twenty-five new patients, among dogs and cats, where most included the Full Spectrum oil of *Cannabis sativa* in their treatment, being followed up to monitor the case. Among these patients, cancer patients had a good response in terms of mood, appetite, analgesia and delay in the worsening of metastatic conditions, sometimes changing the established prognosis. For this reason, we chose to report the case of a canine patient with transitional cell carcinoma in the bladder with liver metastasis and abdominal implantation whose treatment includes the use of Full Spectrum oil of *Cannabis sativa*. The writing of this report made it possible to describe the activities carried out during the internship, as well as to expand knowledge about the use of medicinal *Cannabis* and disseminate information based on scientific studies and clinical practice.

Keywords: *Cannabis*; oncology; veterinary

1. CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO

1.1. Introdução

O Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) é uma das disciplinas que compõem a grade curricular do curso de Medicina Veterinária da UFRPE e é realizado no 11º período, sendo este também, o último período da graduação. No ESO o graduando tem a oportunidade de vivenciar na prática a atuação do médico veterinário em até duas áreas de sua escolha, que somadas deverão constituir uma carga horária de 420 horas de atividades na instituição concedente do estágio.

Durante este período o estudante, que está prestes a se formar, tem a oportunidade de somar novos conhecimentos com a rotina de estágio e de se aproximar da realidade profissional enquanto faz uma rede de contatos que podem agregar futuramente em sua vida acadêmica e/ou profissional. Ao finalizar o ESO, deve ser apresentado o relatório de estágio juntamente com o trabalho elaborado para conclusão de curso que pode ser uma revisão de literatura, um relato de caso ou um artigo científico.

A crescente demanda por práticas integrativas na veterinária impulsionou os estudos nessa área e resgatou práticas milenares que estavam esquecidas pela maioria das pessoas. Com o aumento dos estudos acerca da utilização dessas práticas foi possível evidenciar a eficácia de muitos tratamentos, como a *Cannabis* medicinal, que há muito tempo já era usada para tratar uma diversidade de doenças como epilepsia, dores, inflamações, depressão, dependência química e muitas outras.

O estágio em questão foi realizado no período de 30/08/2021 a 16/11/2021 acompanhando a Dra. Caroline Campagnone no Centro Veterinário Cãopagnone na cidade de Bertioga, estado de São Paulo. Com o acompanhamento das consultas clínicas foi possível observar a eficácia, em diferentes aspectos, dos tratamentos integrativos com o uso da *Cannabis sativa*. Dessa forma, optou-se por relatar o caso de um paciente canino acometido por carcinoma de células transicionais na bexiga com metástase hepática e implantação abdominal. O tratamento incluiu a utilização do óleo Full Spectrum de *Cannabis sativa* via oral, além de quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, entre outros cuidados paliativos. A redação deste trabalho possibilitou descrever as atividades realizadas no estágio, bem como ampliar os conhecimentos sobre o uso da *Cannabis* medicinal na Oncologia Veterinária e difundir informações baseadas em estudos científicos e prática clínica.

1.2. Descrição do local de estágio – Centro Veterinário Cãopagnone, Bertioga/SP.

O Centro Veterinário Cãopagnone (Figura 1) foi inaugurado em 5 de agosto de 2017 pela Dra. Caroline Campagnone e desde então a clínica vem passando por ampliações, contando atualmente com uma equipe de três veterinárias, dois recepcionistas, um táxi dog, uma banhista, uma auxiliar de veterinário, uma auxiliar de serviços gerais e três auxiliares administrativos. A clínica

oferece os serviços de consultas clínicas com agendamento prévio e emergência 24 horas, assim como cirurgias de pequenos animais. Sua estrutura inclui recepção, consultório de cães (Figura 2), consultório de gatos, centro cirúrgico, sala de vacinação, sala de internação com baias para cães e baias para gatos, laboratório de exames (Figura 3), banho e tosa e escritórios.

Figura 1 - Centro Veterinário Cãopagnone.



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 2 - Consultório de cães, Centro Veterinário Cãopagnone.



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 3 - Laboratório de exames, Centro Veterinário Cãopagnone.

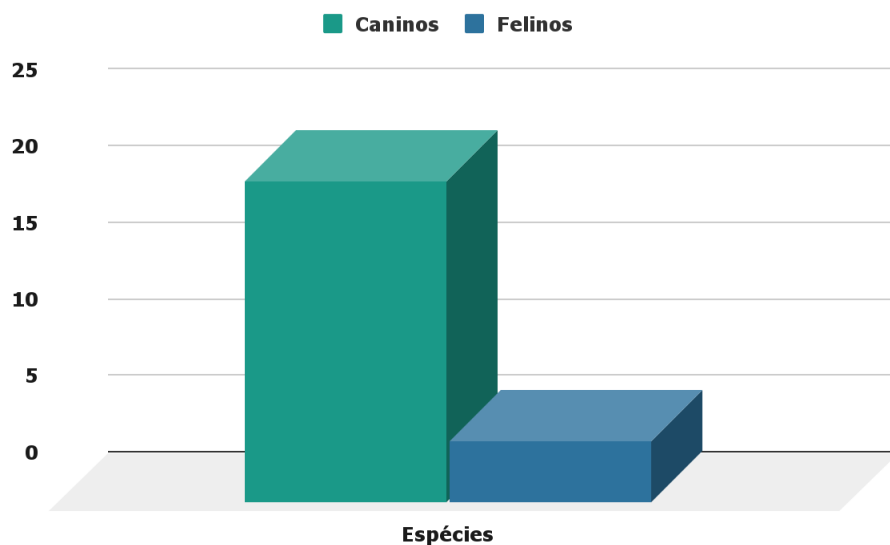


Fonte: Arquivo pessoal

1.3. Descrição das atividades de estágio

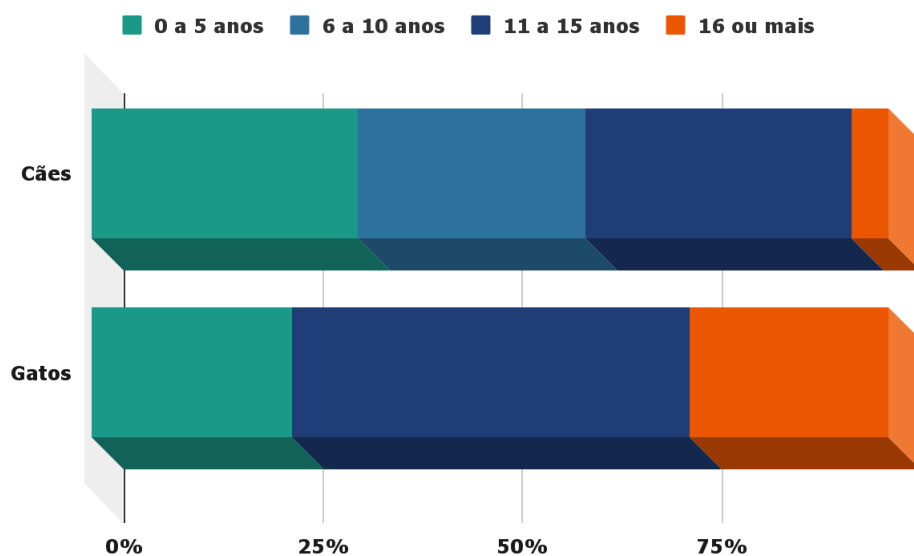
Durante o período do estágio foram acompanhados em consulta no Centro Veterinário Cãopagnone (CVC) 25 novos pacientes, sendo 21 cães e 4 gatos (Figura 4). As faixas etárias dos pacientes (Figura 5) estão distribuídas entre os grupos: 0 a 5 anos: 7 cães e 1 gato; 6 a 10 anos: 6 cães; 11 a 15 anos: 7 cães e 2 gatos; 16 anos ou mais: 1 cão e 1 gato.

Figura 4 – Número de animais atendidos em consulta no CVC de 30/08/21 a 16/11/21.



Fonte: Elaborado pela autora (PEDROSA, 2021)

Figura 5 – Faixa etária dos pacientes atendidos no CVC de 30/08/2021 a 16/11/2021.



Fonte: Elaborado pela autora (PEDROSA, 2021)

As consultas clínicas acompanhadas durante o período de estágio eram compostas por

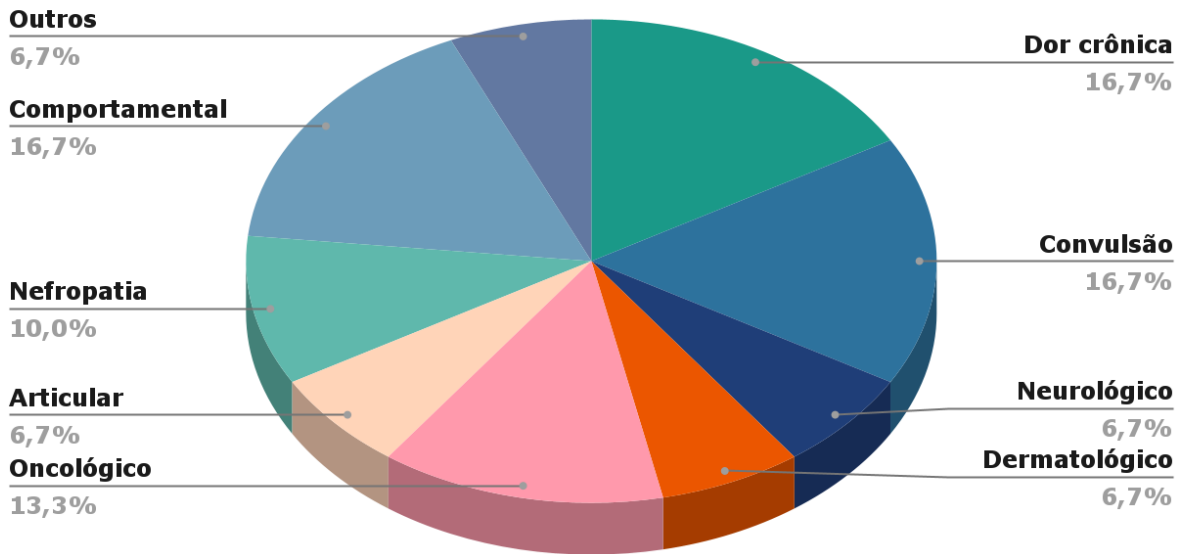
anamnese detalhada com coleta de histórico de medicações, procedimentos cirúrgicos e patologias, exame físico completo, solicitação e realização de exames complementares quando necessário para diagnóstico, acompanhamento e tratamento do paciente. Quando existentes, também eram analisados exames anteriores à consulta como forma de comparação do quadro clínico do paciente, para melhor compreensão do histórico clínico. Após instituir a terapêutica para o paciente, este tinha direito a retorno para reavaliação após 30 dias da data da consulta.

1.4. Discussão das atividades desenvolvidas

Devido ao engajamento da supervisora do ESO nos estudos sobre *Cannabis* medicinal, realizando Pesquisa e Desenvolvimento na área, foi possível acompanhar em sua maioria, pacientes com doenças responsivas à *Cannabis* cujos tutores já conheciam superficialmente seu potencial terapêutico e por este motivo buscaram o acompanhamento com um profissional capacitado. Nas consultas acompanhadas em que a *Cannabis* medicinal era incluída no tratamento e prescrita conforme necessidade do paciente, os tutores eram devidamente instruídos a respeito do mecanismo de ação do tratamento integrativo bem como suas limitações, interações, recomendações e dosagem.

Pacientes portadores de patologias variadas podem ser beneficiados com o uso do óleo Full Spectrum e conforme mostrado na Figura 6, os grupos de afecções tratadas integrando esta terapêutica durante o estágio foram: comportamentais (16,7%), dores crônicas (16,7%), convulsão (16,7%), oncológicas (13,3%), renais (10%), articulares (6,7%), dermatológicas (6,7%), neurológicas (6,7%) e outras (6,7%) como sequelas de Acidente Vascular Cerebral e hipertensão.

Figura 6 - Grupos de afecções tratadas integrando o uso de *Cannabis* medicinal no CVC de 30/08/2021 a 16/11/2021.



Fonte: Elaborado pela autora (PEDROSA, 2021)

A oportunidade de vivenciar a prática clínica atrelada ao uso de *Cannabis sativa* como terapêutica foi engrandecedora e possibilitou uma visão nova a respeito da planta que há muitos anos foi criminalizada mesmo com a existência de vários relatos sobre seu emprego e potencial medicinal. O estágio pôde contribuir enormemente para minha formação acadêmica e para estimular novos estudos sobre este tema que tende a ser cada vez mais atual.

2. CAPÍTULO II – EFEITOS DA *Cannabis sativa* NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO

RESUMO

Com o aumento da longevidade dos pets foi possível notar uma maior ocorrência de câncer em cães e gatos. Conseqüentemente, a Oncologia Veterinária tem tido maior destaque possibilitando a realização de estudos e atualizações que visam à melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos. O uso da *Cannabis sativa* na Oncologia atualmente está relacionado principalmente ao controle da dor e dos efeitos colaterais do tratamento quimioterápico, porém, estudos a respeito do potencial antitumoral e anti-metastático da planta estão em desenvolvimento. No presente trabalho objetivou-se relatar e discutir o caso de um paciente canino da raça Maltês, portador de CCT infiltrativo de alto grau na bexiga com presença de metástase que, devido ao desenvolvimento do carcinoma e suas complicações, apresentava dores intensas, parâmetros hematológicos e bioquímicos alterados, inapetência, tenesmo e letargia. O tratamento incluiu o uso do fitocomplexo derivado da *Cannabis*, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, entre outros cuidados paliativos. A partir do acompanhamento do animal e adaptação dos protocolos terapêuticos foi possível observar o potencial analgésico, anti-inflamatório, calmante, regulador de apetite e estimulante da *Cannabis sativa* e ainda alguns efeitos adversos farmacodependentes como agitação noturna, head tilt e tremores ocasionados pela alta dosagem de THC, bem como o efeito de curva em “U” invertido. Além disso, foi observado possível efeito cicatrizante do RSO em lesão ulcerativa abdominal, apesar de estudos complementares serem necessários para validar o uso do extrato concentrado para este fim.

Palavras-chaves: carcinoma; metástase; thc; oncologia; canabinóides.

ABSTRACT

With the increased longevity of pets, it was possible to notice a greater occurrence of cancer in dogs and cats. Consequently, veterinary oncology has gained greater prominence, enabling studies and updates aimed at improving the quality of life of cancer patients. The use of *Cannabis sativa* in oncology is currently mainly related to pain control and control of side effects of chemotherapy treatment however, studies regarding the plant's antitumor and anti-metastatic potential are under development. The present study aimed to report and discuss the case of a Maltese canine patient, with high-grade infiltrative TCC in the bladder with metastasis that, due to the development of the carcinoma and its complications, presented intense pain, altered hematological and biochemical parameters, inappetence, tenesmus and lethargy. Treatment included the use of *Cannabis*-derived phytocomplex, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, among other palliative care. From the monitoring of the animal and adaptation of the therapeutic protocols, it was possible to observe the analgesic, anti-inflammatory, calming, appetite regulator and stimulant potential of *Cannabis sativa*, as well as some drug-dependent adverse effects such as nocturnal agitation, head tilt and tremors caused by the high dosage of THC, as well as the inverted “U” curve effect. In addition, a possible healing effect of RSO on abdominal ulcerative lesions was observed, although further studies are needed to validate the use of the concentrated extract for this purpose.

Keywords: carcinoma; metastasis; thc; oncology; cannabinoids.

2.1. Introdução

O aumento da longevidade dos pets proporcionou o aumento da ocorrência de câncer em cães e gatos, que também pode estar associada a fatores como genética, exposição solar e química, alterações hormonais, entre outros. Desta forma a Oncologia Veterinária tem tido maior destaque, sendo possível a realização de estudos, relatos de casos e atualizações na área, trazendo assim outras possibilidades nos tratamentos, visando maior qualidade de vida para os pacientes oncológicos (HORTA e LAVALLE, 2013).

O Carcinoma de células transicionais (CCT), também chamado de Carcinoma urotelial, faz parte do grupo de tumores epiteliais que são os mais comuns de bexiga urinária, no entanto, representa 2% do total de neoplasias em cães (KNAPP et al., 2014). Apesar de ser morfológicamente semelhante ao CCT invasivo humano, a predisposição de gênero difere, onde cadelas são mais propensas do que cães enquanto homens possuem maior risco em comparação com mulheres. Quanto aos fatores predisponentes ao CCT canino, existem estudos que relatam relação com obesidade, uso de ciclofosfamida, exposição a alguns pulvicidas e herbicidas, gênero feminino, idade avançada, genética e raça (KNAPP, MCMILLAN, 2013 apud KNAPP et al., 2014).

Entre as atualizações possíveis com o desenvolvimento da Oncologia Veterinária e o resgate de medicinas integrativas milenares, o potencial terapêutico da planta *Cannabis sativa* foi evidenciado principalmente no que se refere ao controle da dor e dos efeitos colaterais muitas vezes proporcionados pelo tratamento quimioterápico mas posteriormente a partir de novas pesquisas, viu-se que a planta também teria ação benéfica quanto a redução da proliferação de células tumorais (CITAL et al., 2021).

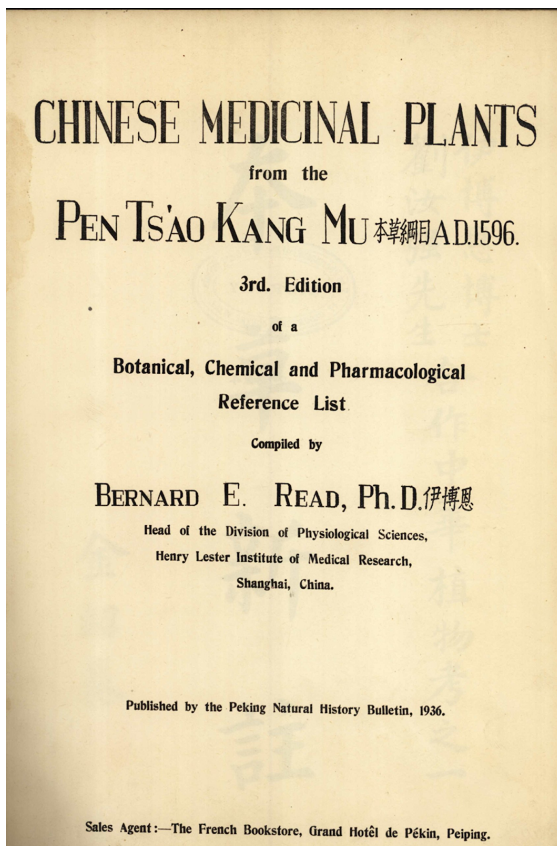
Dessa forma, com o presente trabalho objetivou-se relatar e discutir, por meio das experiências obtidas durante o ESO e literatura disponível sobre o assunto, o caso de um paciente oncológico canino, macho castrado de 12 anos, portador de Carcinoma de Células Transicionais (CCT) na bexiga, em acompanhamento no Centro Veterinário Cãopagnone (CVC) fazendo uso de fitocomplexo derivado de *Cannabis sativa*.

2.2. Fundamentação teórica

A *Cannabis sativa* é uma planta da família *Cannabaceae*, há muito tempo utilizada por diversas civilizações para diversos fins, sejam eles medicinais, religiosos, industriais ou até mesmo

alimentícios. Em 2737 a.C. tem-se o primeiro relato do seu uso medicinal na primeira farmacopéia do mundo escrita na China (Figura 7) onde foi reconhecida a indicação da planta para o tratamento de diversas afecções como dor reumática, constipação, malária, entre outros (HONÓRIO, 2005; ZUARDI, 2006).

Figura 7 - Capa da Farmacopéia Chinesa de Plantas Medicinais de Pen Ts'ao Kang Mu 3ª edição, 1936.



Fonte: Página de venda de exemplar na Amazon¹

Desde então, muitos relatos de uso medicinal somaram-se à história da *Cannabis*, que passou a ser considerada como alternativa para tratamento de diversas afecções. Em 1899 por exemplo, foi publicado a primeira edição do Merck's 1899 Manual of the Materia Medica, onde a *Cannabis* é listada como medicamento 62 vezes diferentes, para patologias como bronquite, gastralgia, insônia, enxaqueca, epilepsia, câncer, entre outras (Figura 8) (MERCK'S MANUAL, 1899). Apesar dos benefícios relatados ao longo dos anos, a *Cannabis* foi criminalizada em 1925 ao final da II Conferência do Ópio, em Genebra, apesar de não ser o alvo primário da conferência (KENDELL, 2003; CARLINI, 2006).

¹ Disponível em:

<<https://www.amazon.com/Medicinal-Botanical-Chemical-Pharmacological-Reference/dp/B01HVVN7C8>>.

Acesso em: 13 set 2021.

Figura 8 - Doenças em que a *Cannabis spp.* pode ser usada como medicamento segundo o Manual Merck 1899.

Merck's Manual of the Materia Medica
First Edition: 1899

Prescribed Uses Of Cannabis Indica

Albuminuria	Hiccough
Ascites	Hydrophobia
Asthma	Hysteria
Bladder, Irritable	Impotence
Bright's Disease, Acute	Inflammation
Bright's Disease, Chronic	Influenza
Bronchitis, Chronic	Insomnia
Cholera Asintica	Labor
Chordee	Locomotor Ataxia
Chorea	Mania
Climacteric Disorders	Melancholia
Corns	Mennorrhagia
Coughs	Metrorrhagia
Cystitis	Migraine
Delerium	Nephritis, Acute
Delerium Tremens	Neuralgia
Diarrhea	Opium Habit
Dropsy	Ovarian Neuralgia
Dysmenorrhea	Ovaritis
Dyspepsia	Pain
Dysuria	Paralysis Agitans
Epilepsy	Paralysis and Paresis
Exophthalmos	Phthisis
Gastralgia	Sea-Sickness
Gastric Ulcer	Tetanus
Gonorrhoea	Tic Douloureux
Headache	Trismus
Hematuria	Uterine Cancer
Hemicrania	

Source: Merck's Manual 1899

Fonte: Página do Facebook 420Philippines²

O mecanismo de ação dos canabinóides no organismo está relacionado à presença de um conjunto de compostos químicos naturais chamados de fitocanabinóides. Estes compostos são capazes de ativar receptores de membrana endógenos, conhecidos como receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e receptor canabinóide tipo 2 (CB2), distribuídos por todo organismo, agindo em conjunto com centenas de componentes presentes na planta, como terpenos e flavonóides, promovendo o efeito comitiva (RUSSO, 2011).

² Disponível em:

<https://www.facebook.com/420PhilippinesOFFICIALPAGE/photos/a.169294539790732/1283741085012733/?type=3&hc_ref=ARQMy7qU4atlm9q_AlpfPWaDRPeAugCYDt063rcnxhCsZOU5OEV73bBJlxLc_5ly9E>

. Acesso em: 13 set 2021

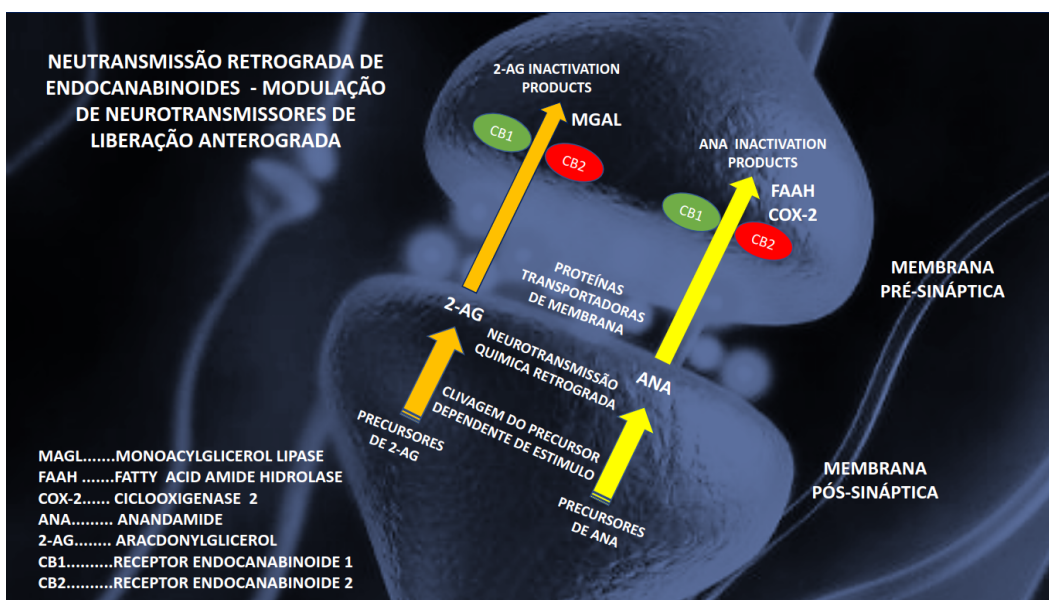
A ação no organismo pode ser explicada pela presença de canabinóides endógenos, a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2AG), que se ligam aos mesmos receptores e desempenham ações no organismo semelhantes aos fitocannabinóides, mais especificamente o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Sabe-se atualmente que a planta possui no total 177 fitocannabinóides com propriedades importantes, que irão se ligar a receptores endógenos (SMALL, 2016)

O conjunto de moléculas neurotransmissoras envolvidas e seus receptores CB1 e CB2 foi denominado de Sistema Endocanabinóide (SEC) e tem como principal função a manutenção da homeostase no organismo, regulando funções como dor, inflamação, divisão e morte celular, sono, temperatura e muitos outros (RODRIGUEZ, 2005).

Como CITAL e colaboradores (2021) referem-se em seu livro, o conjunto de receptores capazes de interagir com fitocannabinóides e endocanabinóides, produzidos sob demanda em um sistema de neurotransmissão retrógrada, isto é, do terminal pós-sináptico para o pré-sináptico (Figura 9), é mais amplo do que se imaginava. Além dos receptores CB1 e CB2, outros receptores endógenos terão efeito de sinalização cruzada com o sistema endocanabinóide clássico (SEC).

Dentre estes pode-se citar os receptores acoplados à proteína G GPR55, GPR18 e GPR119, os receptores de potencial transitório TRPA1, receptor de potencial transitório vanilóide TRPV1, receptores opióides, receptores de dopamina, receptores de serotonina (5-HT) e receptores de glicina terão efeito de sinalização cruzada com o sistema endocanabinóide clássico (SEC). Esta visão expandida do SEC foi denominada Endocanabinoidoma.

Figura 9 - Sistema de neurotransmissão retrógrada dos endocanabinóides



Câncer é o termo para o conjunto de doenças que possuem como característica comum a multiplicação anormal de células e consequente dano ao tecido, podendo ser acompanhada por uma disseminação para outras partes do corpo (metástase) quando de caráter maligno. Células malignas, devido à mutação, não sofrem morte celular geneticamente programada (apoptose), sendo assim se dividem contínua e descontroladamente (SMALL, 2016). Em geral o tratamento de tumores malignos inclui remoção cirúrgica quando possível, quimioterapia e/ou radioterapia cujos efeitos colaterais podem comprometer a qualidade de vida do indivíduo.

Vários canabinóides sejam eles fitocanabinóides, endocanabinóides ou agonistas sintéticos, mas principalmente o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), vem demonstrando em diversos estudos, *in vivo* e *in vitro*, efeito antitumoral, antiproliferativo e pró-apoptótico em diversos tipos de neoplasias como câncer de pulmão, glioma, tireóide, linfoma, pele, pâncreas, útero, mama, próstata e carcinoma colorretal. Além disso, mecanismos como a interferência na neovascularização tumoral, migração de células cancerosas, adesão, invasão e metástase vêm sendo estudados (SMALL, 2016). Estudos sobre estes efeitos estão em andamento a fim de elucidar suas limitações e especificidades quanto ao tipo de câncer.

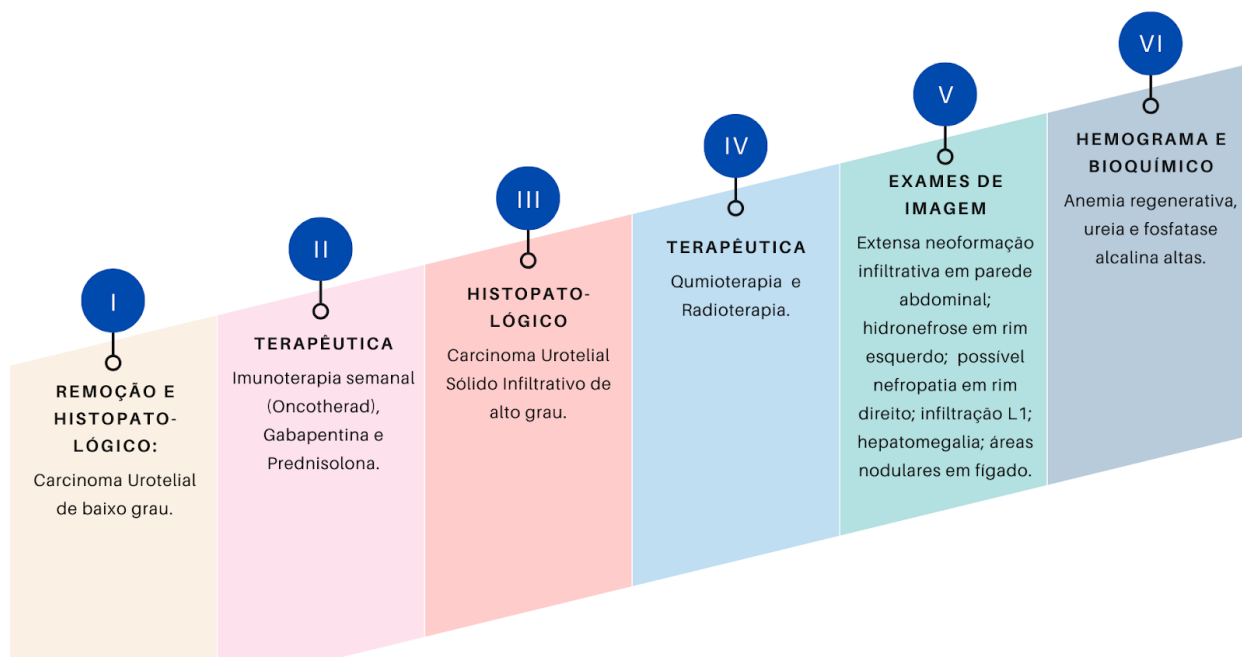
Segundo Pacher (2013) os efeitos da *Cannabis sativa* no câncer, com destaque para o THC, estão relacionados com cuidados paliativos como inibição de náusea e vômito decorrentes de quimio ou radioterapia, estimulação do apetite, alívio da dor, melhora de humor e alívio de insônia.

2.3. Descrição do caso

Foi atendido no Centro Veterinário Cãopagnone, Bertioga, São Paulo (SP), um canino macho, da raça Maltês, de 12 anos de idade, pesando 2,350kg. O animal possuía o seguinte histórico clínico (Figura 10): diagnóstico de carcinoma urotelial de baixo grau há pouco mais de um ano, após histopatológico realizado em fragmento proveniente da remoção cirúrgica do carcinoma. Desde a descoberta do tumor o animal faz tratamento imunoterápico com Oncotherad (MRB-CFI-1) semanalmente. Cerca de 6 meses após a remoção do carcinoma, em um novo histopatológico de amostras de musculatura e linfonodo ilíaco, foi novamente diagnosticado carcinoma urotelial sólido, desta vez infiltrativo de alto grau, quando iniciou-se o tratamento radioterápico e quimioterápico com Vimblastina que no momento da consulta havia sido suspenso há 10 dias devido ao quadro clínico do animal.

³ Disponível em: <<https://www.goconqr.com/flashcard/12940734/sistema-nervoso>>.

Figura 10 - Histórico clínico de cão atendido no CVC.



Fonte: Elaborado pela autora (PEDROSA, 2021)

Em exames de imagem verificou-se extensa neoformação amorfa infiltrativa com mineralizações em parede abdominal em íntimo contato com a próstata e sem plano de separação; possível litíase em ureter esquerdo que faz contato sem plano de separação com formação em parede abdominal. Além disso, observou-se hidronefrose em rim esquerdo; possível nefropatia em rim direito; processo infiltrativo de partes moles lítico em porção esquerda do corpo vertebral de L1 (possibilidade de processo infiltrativo neoplásico/metastático); bexiga sem plano de separação com neoformação abdominal; hepatomegalia; áreas nodulares em lobo lateral esquerdo e lobo medial esquerdo do fígado.

Exames prévios recentes de hemograma e bioquímico evidenciaram anemia regenerativa, ureia e fosfatase alcalina altas com valores de 58 mg/dL (valor de referência 15 até 40 mg/dL) e 240 UI/L (valor de referência 10 até 92 UI/L), respectivamente. No histórico de medicação constavam Gabapentina 20 mg BID e Prednisolona 2,4 mg BID desde o diagnóstico do tumor.

A tutora relatou hiporexia, letargia, agressividade e dor abdominal. Ao exame físico foi possível constatar as seguintes alterações: letargia intensa, redução de escore corporal, dor abdominal em topografia renal e neoformações palpáveis em região abdominal (Figuras 11 e 12). Foram solicitados hemograma completo com contagem de reticulócitos e perfil eletrolítico (cálcio,

potássio, fósforo, cloro e sódio), revelando em seus resultados uma anemia com resposta regenerativa leve, trombocitose e hiponatremia leve.

Foi instituído ao tratamento RenAdvanced Dogs 2ml SID, Nexin ¼ de comprimido SID e óleo de extrato de *Cannabis* Full Spectrum rico em THC 1,8 mg/mL (conforme laudo cromatográfico) via oral BID e posteriormente 3,6 mg/mL TID realizando titulação de dose. A terapia medicamentosa foi associada à alimentação natural.

Figura 11 - Canino atendido no CVC em estado letárgico intenso.



Fonte: Imagem cedida pelo Centro Veterinário Cãopagnone

Figura 12 - Canino atendido no CVC apresentando neofomações em abdomen.



Fonte: Imagem cedida pelo Centro Veterinário Cãopagnone

O animal retomou a quimioterapia quinzenalmente e após ajuste de dose para 5 gotas do óleo de extrato de *Cannabis* Full Spectrum rico em THC 3,6 mg/mL TID, a tutora relatou melhora na disposição do animal que voltou a andar, interagir e se alimentar (Figura 13) porém, pela noite demonstrou agitação. Novos exames de acompanhamento foram realizados onde mantiveram-se as alterações de série vermelha e houve redução do valor da ureia para 42 mg/dL. A partir deste momento o animal passou a fazer uso contínuo de antiplaquetário (Clopidogrel) e o tratamento com o óleo de *Cannabis* foi ajustado para manutenção do óleo rico em THC nas duas administrações do dia e na administração da noite 5 gotas do óleo de extrato de *Cannabis* Full Spectrum rico em CBD 3,6 mg/mL obtendo resposta satisfatória na qualidade do sono do animal.

Figura 13 - Canino atendido no CVC aceitando alimento.



Fonte: Imagem cedida pelo Centro Veterinário Cãopagnone

No decorrer de seis semanas o animal voltou a apresentar dores abdominais, que se intensificavam após as sessões quimioterápicas. Nos exames de hemograma e bioquímico, apresentou leucocitose e o valor de ureia voltou a aumentar, atingindo 163 mg/dL. Além disso, o animal apresentou uma lesão ulcerativa de menos de 0,5cm no abdômen em região de linha alba com característica exsudativa (Figura 14). Uma nova dosagem de óleo rico em THC 5,4 mg/mL

foi instituída ao tratamento juntamente com aplicação tópica de uma gota de RSO (Rick Simpson Oil) (Figuras 15 e 16) SID sobre a lesão no abdômen que após 24h já não drenava secreções e após quatro dias estava em avançado estágio de cicatrização (Figura 17).

Figura 14 - Lesão ulcerativa (seta) em abdômen de paciente canino do Centro Veterinário Cãopagnone.



Fonte: Imagem cedida pelo Centro Veterinário Cãopagnone

Figura 15 - Rick Simpson Oil (RSO) em seringa.



Fonte: Imagem cedida pelo Centro Veterinário Cãopagnone

Figura 16 - Aplicação de RSO em lesão ulcerativa em abdômen de paciente canino do Centro Veterinário Cãopagnone.



Fonte: Imagem cedida pelo Centro Veterinário Cãopagnone

Figura 17 - Lesão ulcerativa em estágio avançado de cicatrização em abdômen de paciente canino do Centro Veterinário Cãopagnone após 4 dias de aplicação tópica de RSO.



Fonte: Arquivo pessoal (2021)

Com exceção da resposta satisfatória na lesão abdominal, redução da ureia para 81 mg/dL e leucócitos normalizados, o animal apresentava-se instável, com tenesmo, incontinência urinária e sinais de intensa dor abdominal sendo necessário associar o óleo rico em THC 5,4 mg/mL, neste momento em alta dosagem de 10 gotas TID, com enemas diários e além da Gabapentina, outras

medicações analgésicas como Tramal, Dipirona, Buscopan e Palmitoiletanolamida (PEA) conforme necessidade. Estas possuíam efeito menos duradouro do que o esperado, fazendo com que o animal reduzisse ingesta e nos momentos sem dor dormia profundamente.

A tutora suspendeu todas as medicações analgésicas por conta própria e manteve apenas os enemas e o óleo de THC 5,4 mg/mL em alta dosagem de 15 gotas QID e relatou resultados positivos como analgesia, disposição no mesmo dia porém posteriormente com reações adversas como tremores, agitação e head tilt (cabeça torta). As administrações do óleo passaram a ocorrer a cada oito horas com redução de dose para 10 gotas cessando então as reações adversas. De acordo com os exames de acompanhamento, nesta ocasião, o valor da ureia reduziu de 163 mg/dL para 65 mg/dL.

Duas semanas depois, após quadro de gastroenterite decorrente da administração de psyllium, o animal voltou a apresentar sinais de tenesmo, leucocitose leve, aumento de ureia (115 mg/dL) e fosfatase alcalina (298 UI/L) assim como cólicas abdominais. Foram incluídos no tratamento o suplemento vitamínico Cyst-Aid Pet 1ml SID e o protetor hepático Silimarina 50mg SID juntamente com a redução progressiva da dosagem do óleo de *Cannabis* rico em THC 5,4 mg/mL que se estabilizou em cinco gotas TID. Após três dias o animal apresentou melhora no quadro álgico, disposição, apetite e humor (Figura 18).

Figura 18 - Paciente canino (direita) atendido no Centro Veterinário Cãopagnone em interação com outro cão.



Fonte: Imagens cedidas pelo Centro Veterinário Cãopagnone

A partir de exames posteriores à mudança de protocolo terapêutico, foi possível constatar leucocitose leve e resposta positiva na redução da anemia, dos valores de ureia e fosfatase alcalina

que chegaram a 44 mg/dL (valor de referência 15 até 40 mg/dL) e 99 UI/L (valor de referência 10 até 92 UI/L), respectivamente. O animal permanece em acompanhamento, realizando tratamento com *Cannabis*, analgésicos, protetor hepático, suplementos renais, quimioterapia e imunoterapia juntamente com enemas diários até a data da elaboração deste trabalho.

O protocolo terapêutico referente ao óleo de *Cannabis* via oral durante o acompanhamento do caso seguiu, conforme necessidade do animal em diferentes episódios. As adaptações, associações e respostas que podem ser visualizadas no quadro abaixo. Outras medicações de uso contínuo como Gabapentina, Nexin, RenAdvanced Dogs, Clopidogrel, Quimioterápico, Imunoterápico não foram incluídas no quadro.

Quadro 1 - Adaptações e associações do protocolo terapêutico com óleo de *Cannabis*, efeitos positivos, reações adversas e sinais clínicos persistentes.

Ordem de protocolo	Protocolo	Efeitos positivos	Reações adversas	Sinais clínicos persistentes
P1	Óleo THC 3,6 mg/mL 5 gotas TID	↑ disposição, ↑ interação, ↑ apetite, ↓ ureia (42 mg/dL)	agitação noturna	↑ anemia
P2	Óleo THC 3,6 mg/mL 5 gotas BID dia + Óleo CBD 3,6 mg/mL 5 gotas SID noite	↑ disposição, ↑ interação, ↑ apetite, ↑ qualidade do sono	-----	anemia
Período estável (6 semanas)				
Episódio 1: Cólicas renais pós quimioterapia, aumento ureia (163 mg/dL), leucocitose, tenesmo, hiporexia e apatia.				
P3	Óleo THC 5,4 mg/mL 10 gotas TID + ↑ medicação analgésica	analgesia de curta duração, ↓ ureia (81 mg/dL), ↓ leucocitos	-----	anemia, dor abdominal, tenesmo, hiporexia, apatia.
P4	Óleo THC 5,4 mg/mL 15 gotas QID	↑ analgesia, ↑ disposição, ↑ apetite	tremores, agitação noturna, head tilt	anemia e tenesmo
P5	Óleo THC 5,4 mg/mL 10 gotas TID + enemas a cada 2 dias	↑ analgesia, ↑ disposição, ↑ apetite, ↑ qualidade do sono, ↓ ureia (65 mg/dL)	-----	anemia e tenesmo
Período estável (2 semanas)				
Episódio 2: Quadro de gastroenterite decorrente da administração de psyllium. Estabilizado em hospital e tratado em domicílio durante uma semana.				

Episódio 3: Cólicas renais, aumento ureia (115 mg/dL), aumento fosfatase alcalina (298 UI/L), tenesmo, hiporexia e apatia.				
P6	Óleo THC 5,4 mg/mL em redução progressiva de dose: 5 gotas TID + enemas diários + Suplementação vitamínica + Protetor hepático	↑ analgesia, ↑ disposição, ↑ apetite, ↑ humor, ↓ ureia (44 mg/dL), ↓ fosfatase alcalina (99 UI/L), ↓ anemia	-----	tenesmo e leucocitose leve.

Fonte: Elaborado pela autora (PEDROSA, 2021)

A progressão das principais alterações de hemograma e bioquímico do animal pode ser visualizada no Quadro 2, que se relaciona com Quadro 1 quanto ao momento em que o animal se encontrava no protocolo ou episódios. Sendo assim, T0 é referente aos exames realizados pré-consulta; T1 é referente ao período de P1 do Quadro 1; T2 é referente ao período do episódio 1 do Quadro 1; T3 é referente ao período de P3 do Quadro 1; T4 é referente ao período de P5 no Quadro 1; T5 é referente ao período do episódio 3 no Quadro 1; T6 é referente ao período de P6 no Quadro 1.

Quadro 2 - Principais alterações hematológicas e bioquímicas durante o período de acompanhamento.

Parâmetros	T0 (Pré-consulta)	T1 (P1)	T2 (Ep 1)	T3 (P3)	T4 (P5)	T5 (Ep 3)	T6 (P6)	Valor de Referência
Plaquetas	804	824	870	875	790	651	660	200 - 500 mil/mm ³
Eritrócitos	4,5	4,4	4,4	4,4	4,6	4,3	5,2	5,7 - 7,4 milhões/mm ³
Hemoglobina	11,4	10,6	11	10,8	11,3	10,8	11,7	14 - 18 g/dL
Hematócrito	34	33	34	33	33	30	36	38 - 47%
Leucócitos	15	16	22,8	14	7,2	18,6	19,9	6 - 16 mil/mm ³
Uréia	58	42	163	81	65	115	44	15 - 40 mg/dL
Fosfatase Alcalina	240	-	-	-	-	298	99	10 - 92 UI/L

Fonte: Elaborado pela autora (PEDROSA, 2021)

2.4. Discussão

Os tumores uroteliais e o espessamento da parede da vesícula podem levar à obstrução do trato urinário levando ao quadro de renomegalia com hidronefrose como observado no animal do presente relato, sendo este um dos sinais clínicos observados em tumores vesicais avançados além

de outros sinais característicos de trato urinário inferior como incontinência urinária, hematuria e polaciúria (CARVALHO et al., 2016 apud DA SILVA, 2018).

Apesar da hidronefrose apresentada pelo paciente ser unilateral o mecanismo compensatório não acontece de forma satisfatória, como dito por Rodrigues (2007), uma vez que o rim contralateral já possui imagens compatíveis com nefropatia, dificultando assim a filtração pelo órgão. Além disso, outros desequilíbrios podem elevar a ureia, como desidratação e alimentação inadequada.

Segundo Knapp e colaboradores (2000), existem relatos de que o CTT envolve a uretra em 56% dos casos e a próstata em 29% dos casos em cães machos, o que pode estar de acordo com a não visualização de plano de separação entre neoformação e próstata em tomografia realizada no cão relatado. Foi relatada ainda por Knapp e colaboradores (2000) a presença de metástases nodais e distantes em cerca de 16% dos cães diagnosticados com CCT e em 50% dos cães no post mortem.

A detecção do CCT geralmente acontece na fase mais avançada da carcinogênese, quando já há acometimento de grandes extensões ou até mesmo estruturas adjacentes. Ao atingir a parede da bexiga, o sucesso dos tratamentos disponíveis é comprometido e quando o tumor primário não é controlado, a obstrução urinária e suas complicações pioram o prognóstico do animal podendo ser a principal causa de morte, devido ao crescimento de área tumoral (BEZERRA, 2018).

O tratamento pode incluir remoção cirúrgica do tumor, radioterapia, quimioterapia e outras terapias medicamentosas. Dentre as reações adversas comumente encontradas na utilização de quimioterápicos, de acordo com Melo (2018) e com a bula do medicamento, a Vimblastina pode ocasionar também constipação e dor abdominal. Sendo assim, é possível que o animal realize mímica defecação e dor à palpação abdominal como observado no relato do caso.

Segundo Da Silva (2018), as estratégias operatórias devem ser calculadas com cautela levando em consideração a agressividade e potencial invasivo do tumor que pode se disseminar para outras áreas do corpo como relatado neste caso. Para definição de prognóstico costuma-se utilizar o estadiamento TNM (Quadro 3) onde os estágios mais avançados são associados com uma menor sobrevida, onde são considerados a extensão e o tamanho do tumor primário (T), o envolvimento linfático (N) e a presença ou não de metástases (M) .

Quadro 3 - Classificação TNM para tumores vesicais caninos

T	Tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor papilar superficial
T2	Invasão da parede vesical
T3	Invasão de órgãos vizinhos
N	Linfonodos regionais
N0	Sem envolvimento de linfonodos regionais
N1	Linfonodos regionais envolvidos
N2	Linfonodos regionais e próximos envolvidos
M	Metástases distantes
M0	Sem evidência de metástase
M1	Metástase distante presente

Grupamento TNM: T1 ou T2, N0, M0 (Estádio clínico I); T1 ou T2, N1, M0 (Estádio clínico II); T1 ou T2, N2, M0; T3, quaisquer N, M0 (Estádio clínico III); quaisquer T e N, M1 (Estádio clínico IV). Adaptado de: Da Silva (2018)

Estágios com invasão de órgãos vizinhos conforme visto no caso relatado possuem prognóstico ruim, assim como estágios com presença de metástases (KNAPP et al., 2014). Milhomens (2019) afirma que casos de CCT em geral têm prognóstico reservado, porém, a sobrevida dos animais independentemente do tratamento usado não é superior a um ano após diagnóstico. No presente relato, a presença de neoformações abdominais e em fígado pode ser considerada metastática havendo também a possibilidade de implantação após procedimento cirúrgico sem o devido isolamento abdominal à retirada do tumor.

As alterações hematológicas de anemia, leucocitose e trombocitose, bem como a nefropatia apresentada pelo paciente podem ser observadas, segundo Dornbusch (2009), em decorrência da síndrome paraneoplásica que pode ocasionar outras alterações como febre, caquexia, ulceração gastrointestinal, osteopatia hipertrófica, hipercalcemia, hipoglicemia, hipergamaglobulinemia, policitemia, trombocitopenia, alopecia, eritema, dermatofibrose nodular, miastenia gravis,

neuropatia periférica, que não foram observadas no animal.

A anemia proveniente da síndrome paraneoplásica é explicada pelo sequestro de ferro pelos macrófagos, bloqueando sua reutilização na atividade da eritropoetina. Além de anemia, o animal apresentou debilidade, fatores que corroboram a afirmação de Bergman (2007, apud Dornbusch, 2009) quanto aos sinais clínicos da anemia do câncer. Além disso, Bergman também cita que a leucocitose ocorre devido à produção e estimulação de citocinas pelas células tumorais. De acordo com Mangieri (2009), a trombocitose é uma manifestação rara em neoplasias porém já foi associada ao carcinoma gástrico, de cólon, de pulmão e as doenças mieloproliferativas.

Apesar do aumento da fosfatase alcalina ser mais comumente correlacionado com a síndrome paraneoplásica de tumores ósseos, Schefer et al. (2020) relatou o caso de um cão portador de carcinoma urotelial, que assim como o animal relatado, possuía aumento de FA. Segundo Thrall (2015, apud DA SILVA et al., 2019), metástases hepáticas podem levar ao aumento da FA, como descrito no presente relato, devido ao aumento na produção das principais isoenzimas pelos hepatócitos. Outros fatores que podem estar associados à FA elevada são quadros de estresse crônico que mantêm o nível de cortisol alto, sendo este um corticosteróide que induz a produção de uma isoenzima responsável pela elevação sérica de fosfatase alcalina. (KLEIN, 2015 apud DA SILVA et al. 2019).

A resposta satisfatória do THC no tratamento de dor crônica, estresse e inapetência foi observada durante o tratamento do animal, corroborando com os achados de Carlini (2004) que descreveu também o potencial terapêutico do THC auxiliando em questões como insônia, náusea, vômito (comuns em pacientes submetidos à quimioterapia), distúrbios do movimento, glaucoma e doenças cardiovasculares. Saito e colaboradores (2010) destacaram o efeito ansiolítico do THC em doses baixas para transtorno de ansiedade generalizada. Russo (2011) complementa ainda que o THC tem potencial bactericida, anti-inflamatório, imunoregulador, neuroprotetor, neuroregenerador e neuroproliferativo no hipocampo, estimulando a memória e melhorando a qualidade de vida de doentes crônicos.

No caso relatado foi possível observar a ação ansiolítica e calmante do CBD descrita por Premoli (2019) que cita além destes fatores, a melhora de inflamação sistêmica, sobretudo a neuroinflamação, por efeito imunomodulador relacionada ao CBD empregando-se também para convulsões, espasmos e distúrbios do sono, através dos receptores CB2. De acordo com Huestis (2007), o CBD é também antiemético, antiespasmódico e consegue reduzir os efeitos colaterais do THC, melhorando a segurança e estabilizando o fitocomplexo Full Spectrum utilizado no animal aqui relatado, por exemplo.

Small (2016) explica que, os receptores canabinóides, que serão ativados pelos fito ou

endocanabinóides, estão envolvidos em funções como secreção de ácido estomacal e enzimas digestivas, e contração da válvula pilórica, fazendo parte da regulação do apetite e vômito. Estes receptores possuem distribuição ampla e como descrito por Watkins e Kim (2015), atualmente sabe-se que tanto o CB1 como o CB2 têm ação no sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP), diferenciando-se à nível de concentração apenas (Figura 19).

Figura 19 - Localização dos receptores canabinóides no cão

Localização dos receptores canabinóides CB1 e CB2 nos cães

<p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">COMO FUNCIONA</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">O ECS POSSUI DOIS TIPOS DE RECEPTORES: CB1 E CB2</p> <p>CB1: maioria está localizada no cérebro e sistema nervoso central</p> <p>CB2: maioria está localizada nos órgãos periféricos, especialmente células imunológicas</p>	<p style="text-align: center; color: blue; font-weight: bold;">CB1 + CB2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sistema imune - Fígado - Medula óssea - Pâncreas - Tronco cerebral 	<p style="text-align: center; color: pink; font-weight: bold;">CB2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baço - Ossos - Pele - Células da glia (partes do cérebro) <p style="text-align: center; color: blue; font-weight: bold;">CB1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cérebro - Pulmão - Sistema vascular - Músculos - Trato gastrointestinal - Órgãos reprodutivos
--	---	---



Fonte: Adaptado de publicação no Blog Raw Food for Pets⁴

De acordo com Howlett e Abood (2017) e Pinto (2016) os receptores CB1 realizam neuromodulação primária, ligam-se principalmente ao endocanabinóide anandamida e ao THC, existem em maior concentração no SNC, principalmente em córtex cerebral, gânglios basais, cerebelo, hipocampo e medula espinal, correlacionando seu papel no controle da função motora, cognição, memória e analgesia, este último corrobora com o efeito observado do paciente relatado. Em geral, a estimulação dos receptores canabinóides inibe as vias de transmissão da nocicepção e por isso os canabinóides agonistas destes receptores, mostraram produzir efeitos analgésicos regulando os níveis de prostaglandina E e a atividade do óxido nítrico que são mediadores da dor neuropática.

Os receptores CB2 estão presentes em grande quantidade em células hematopoiéticas e no sistema imunológico, modulando a liberação de citocinas, realizando imunomodulação primária se

⁴ Disponível em: <<https://rawfoodforpets.com/the-endocannabinoid-system-in-cats-and-dogs/>>.

ligando principalmente ao endocanabinóide 2-araquidonilglicerol e ao CBD (HOWLETT e ABOOD, 2017). Segundo Escobar (2018), esses receptores aumentam na presença de estímulos inflamatórios sendo encontrados inclusive em neurônios lesionados, demonstrando efeito anti-inflamatório eficaz, como apresentado pelo paciente relatado.

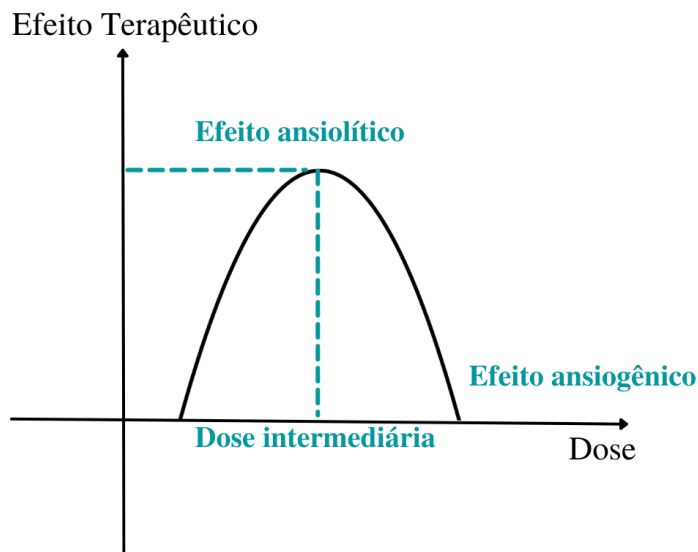
RSO é o produto final de um tipo de extração realizado pela primeira vez por um ativista canadense da *Cannabis* medicinal, Rick Simpson, que em 2003 usou o extrato artesanal sobre suas feridas decorrentes de um Carcinoma basocelular. O resultado obtido, após aplicação tópica de RSO na lesão abdominal do animal relatado, é semelhante ao alcançado por Rick Simpson que, como conta a história, após quatro dias de uso tópico suas feridas estavam cicatrizadas. Foi assim que Simpson ficou conhecido por tratar seu câncer de forma tópica com a aplicação do óleo produzido por ele mesmo. O RSO difere dos outros óleos utilizados via oral pela alta concentração de THC, geralmente acima de 90%, porém não há estudos científicos suficientes que provem sua ação no tratamento de lesões neoplásicas (MAMO et al., 2021; DEVITO, 2019; AMIRAV et al., 2021).

Quanto às reações adversas apresentadas pelo animal relatado, estas podem ser explicadas pela maior presença de receptores CB1 no cerebelo dos cães em comparação com as outras espécies. O cerebelo é responsável pelo equilíbrio do corpo e movimentos voluntários, sendo assim, de acordo com Kumar e colaboradores (2001) a resposta primária a intoxicação de *Cannabis* é ataxia, mas outros sinais podem ser evidenciados como fraqueza, fadiga, salivação excessiva, vômito, midríase, diminuição de frequência cardíaca, alteração de temperatura, incontinência urinária e fecal.

Devido à possibilidade dos efeitos adversos, é recomendada a titulação de dose começando em dose mínima aumentando a miligramagem/número de gotas a cada dia, sempre ao iniciar um novo protocolo terapêutico uma vez que tais reações são dose-dependentes (BLAKE, 2017). Dessa forma é possível observar os efeitos em cada paciente e caso ocorram reações adversas a realiza-se a redução para a dose anterior de maior eficácia terapêutica sem efeitos colaterais.

Segundo Mechoulam (2010), além dos efeitos adversos citados, é possível que o indivíduo apresente efeitos opostos aos esperados quando a dosagem de canabinóides ultrapassa a dose intermediária e ideal. O chamado efeito de curva em “U” invertido (Gráfico 1), pode ser visto por exemplo em altas dosagens de THC, tendo a ansiedade como marcador, onde o composto deixa de ser ansiolítico e se torna ansiogênico (DA COSTA et al., 2014; MOREIRA et al., 2009).

Gráfico 1 - Efeito em “U” invertido da administração de THC



Fonte: Elaborado pela autora (Pedrosa, 2021).

Rey e colaboradores (2012, apud DA COSTA et al., 2014) realizaram um teste com um agonista sintético do THC e viu-se que quando há efeito ansiogênico, como ocorrido no paciente em questão, ocorre a ativação dos receptores CB1 em neurônios GABAérgicos, enquanto no efeito ansiolítico ocorre a ativação de receptores CB1 em neurônios glutamatérgicos.

2.5. Conclusão

A inclusão da *Cannabis* no protocolo terapêutico instituído para o animal relatado, portador de Carcinoma urotelial com presença de metástases, se mostrou eficiente na redução dos efeitos colaterais da quimioterapia e na redução da dor crônica que pode acometer pacientes oncológicos devido à neoplasia e/ou suas complicações. Dessa forma, a melhora na qualidade de vida, não só do animal em tratamento, mas também de seus tutores, foi evidente e, sendo este um objetivo comum na vida de pacientes portadores de neoplasias, é de grande importância o desenvolvimento de mais trabalhos acerca do potencial terapêutico da *Cannabis sativa* na Oncologia.

REFERÊNCIAS

- AMIRAV, Aviv et al. *Cannabis* and its cannabinoids analysis by gas chromatography–mass spectrometry with Cold EI. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 56, n. 6, p. e4726, 2021.
- BEZERRA, Juliana Gomes Reis. Carcinoma de células de transição em bexiga: relato de caso. 2018. Disponível em: <<http://dspace.unisa.br/handle/123456789/314>>. Acesso em: 01 out. 2021
- BLAKE, Alexia et al. A selective review of medical *Cannabis* in cancer pain management. **Ann Palliat Med**, v. 6, n. Suppl 2, p. 215-222, 2017.
- CARLINI, Elisaldo Araújo. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) on humans. **Toxicon**, v. 44, n. 4, p. 461-467, 2004.
- CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 55, p. 314-317, 2006.
- CITAL, Stephen et al. ***Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide***. 343 p. Springer, 2021.
- DA COSTA, Luara Augusta et al. Dual aspect of marijuana on anxiety and mood. **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 36-42, 2014.
- DA SILVA, Bianca Santana et al. CAUSAS DE ELEVAÇÃO SÉRICA DA FOSFATASE ALCALINA EM CÃES. In: **XXVIII Congresso de iniciação científica - UFPEL**. 2019.
- DA SILVA, Pedro Henrique Pires Soares. CARCINOMA HEPATOCELULAR E CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONAIS EM CÃO: RELATO DE CASO. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/4540>>. Acesso em: 01 out. 2021.
- DEVITO, Loren. **RSO and the Rick Simpson Story**. THE WEED BLOG. 2019. Disponível em: <<https://theweedblog.com/science/rso-and-the-rick-simpson-story>>. Acesso em: 12 set. 2021.
- DORNBUSCH, Cristina Rauen Ribas Peterson Triches et al. SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM CÃES-Revisão. **OCORRÊNCIA DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICA EM CÃES, COM BASE NAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E PATOLÓGICAS**, p. 10, 2009. Disponível em: <https://www.biblioteca.pucpr.br/tede/tde_arquivos/18/TDE-2011-07-05T082501Z-1610/Publico/Cristina_Ribas.pdf#page=10>. Acesso em: 7 out. 2021.
- ESCOBAR, Maíra Barros. O potencial do canabidiol na terapêutica veterinária: revisão de literatura. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Centro de ciências agrárias, Universidade Federal de Roraima. 2018.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química nova**, v. 29, p. 318-325, 2006.

HORTA, Rodrigo dos Santos, LAVALLE, Gleidice Eunice. O Câncer em Pequenos Animais. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. (Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG)** n. 70, p. 9-10, 2013.

HOWLETT, Allyn C.; ABOOD, Mary E. CB1 and CB2 receptor pharmacology. **Advances in Pharmacology**, v. 80, p. 169-206, 2017.

KENDELL, Robert. *Cannabis* condemned: the proscription of Indian hemp. **Addiction**, v. 98, n. 2, p. 143-151, 2003.

KNAPP, Deborah W. et al. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, 2000. p. 47-59.

KNAPP, Deborah W. et al. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. **ILAR journal**, v. 55, n. 1, p. 100-118, 2014.

KUMAR, R. N.; CHAMBERS, W. A.; PERTWEE, R. G. Pharmacological actions and therapeutic uses of *Cannabis* and cannabinoids. **Anaesthesia**, v. 56, n. 11, p. 1059-1068, 2001.

MAMO, Andrina et al. Tetrahydrocannabinol and Skin Cancer: Analysis of YouTube Videos. **JMIR Dermatology**, v. 4, n. 1, p. e26564, 2021.

MANGIERI, J. Capítulo 14: Síndromes Paraneoplásicas. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, 1ª edição, p.238-249, 2009.

MECHOULAM, Raphael. Endocannabinoides e transtornos psiquiátricos: a estrada à frente. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 55-56, 2010.

MELO, Milena Melgaço. Intervenções não farmacológicas de enfermagem para controle dos sintomas gastrointestinais decorrentes da quimioterapia antineoplásica. 2018. Disponível em: <<http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/37711>>. Acesso em 21 dez. 2021

MERCK & CO. Merck's 1899 manual of the materia medica. New York: Merck & Co, 1899.

MILHOMENS, Mariana Cambuí. Tratamento cirúrgico de neoplasias da vesícula urinária em cães. 2019. Disponível em: <<https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/184>>. Acesso em 29 set. 2021.

MOREIRA, F. A. et al. Antiaversive effects of cannabinoids: is the periaqueductal gray involved?. **Neural plasticity**, 2009.

PACHER, Pál. Towards the use of non-psychoactive cannabinoids for prostate cancer. **British journal of pharmacology**, v. 168, n. 1, p. 76-78, 2013.

PINTO, Ana Carolina Vieira. *Cannabis sativa L.* e as suas aplicações em oncologia: que futuro? Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Coimbra.

Portugal, 26 p., 2016. Disponível em: <<https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/47266>>. Acesso em 18 set. 2021.

PREMOLI, Marika et al. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. **Life sciences**, v. 224, p. 120-127, 2019.

RODRIGUES, Mateus Fernandes et al. Hidronefrose Unilateral em um Canino–Relato de Caso. In: **16º Congresso de Iniciação Científica**; p. 27-29, 2007.

RODRÍGUEZ DE FONSECA, Fernando et al. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. **Alcohol and Alcoholism**, v. 40, n. 1, p. 2-14, 2005.

RUSSO, Ethan B. Taming THC: potential *Cannabis* synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British journal of pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 57-514, 2010.

SCHEFER, Sabrini Beatriz; BASSO, Paula Cristina; DE MENDONÇA MÜLLER, Daniel Curvello. Carcinoma de células transicionais em um cão: aumento da expectativa de vida. **PUBVET**, v. 14, p. 119, 2020.

SMALL, Ernest. ***Cannabis: a complete guide***. CRC Press, 2016.

WATKINS, Bruce A.; KIM, Jeffrey. The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. **Frontiers in psychology**, v. 5, p. 1506, 2015.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of *Cannabis* as a medicine: a review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, p. 153-157, 2006.